

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hydroxychloroquine sulfate Accord 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje hydroxychloroquine sulfas 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 35,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá, bikonvexní potahovaná tableta arašídového tvaru s vyraženým „H11“ na jedné straně a hladká na straně druhé s přibližným rozměrem $12,80 \pm 0,05$ mm x $6,10 \pm 0,05$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Přípravek Hydroxychloroquine sulfate Accord se doporučuje k léčbě revmatoidní artritidy, diskoidního a systémového lupus erythematoses a fotodermatózy.

Tento přípravek je také indikován u dospělých k prevenci a léčbě nekomplikované malárie způsobené *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* a na chlorochin-senzitivním *P. falciparum*.

Pediatrická populace (≥ 6 let a ≥ 31 kg)

Léčba juvenilní idiopatické artritidy (v kombinaci s jinými terapiemi), diskoidního a systémového lupus erythematoses.

Je také indikován k prevenci a léčbě nekomplikované malárie způsobené *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* a chlorochin-senzitivním *P. falciparum*.

Chlorochin-rezistentní *P. falciparum* a stále více chlorochin-rezistentní *P. vivax* se vyskytují v mnoha oblastech, toto omezuje užitečnost hydroxychlorochinu v těchto oblastech. Je třeba dodržovat oficiální doporučení a místní informace o výskytu rezistence na antimalarika (např. směrnice WHO a veřejného zdraví).

4.2 Dávkování a způsob podání

Hydroxychlorochin funguje kumulativně a potřebuje několik týdnů, aby dosáhl svého terapeutického účinku u revmatoidního onemocnění, nicméně mírné nežádoucí účinky se mohou

objevit relativně brzy.

U revmatické choroby má být léčba přerušena, pokud nedojde ke zlepšení do 6 měsíců.

Revmatoidní artritida

Dospělí (včetně starších pacientů)

Počáteční dávka: 400 mg (2 tablety) jednou denně, buď jako jedna dávka nebo ve dvou dílčích dávkách.

Léčba musí pokračovat po dobu 6-8 týdnů před hodnocením účinku. Při dobré odezvě lze denní dávku snížit po třech měsících.

Udržovací dávka: 200 mg (1 tableta) denně, později 200 mg (1 tableta) každý druhý den.

Juvenilní idiopatická artritida

Pediatrická populace

Má být podána minimální účinná dávka, která nemá přesáhnout 6,5 mg/kg/den na základě ideální tělesné hmotnosti a nemá přesáhnout 400 mg/den. Tableta s dávkou 200 mg proto není vhodná pro použití u dětí s ideální tělesnou hmotností menší než 31 kg (viz bod 4.3).

Systémový a diskoidní lupus erythematoses

Dospělí

Počáteční dávka: 400 mg (2 tablety, jako jedna dávka nebo ve dvou dílčích dávkách) až 600 mg (3 tablety, jako jedna dávka nebo ve dvou nebo třech dílčích dávkách) jednou denně (v případě potřeby několik týdnů). Maximální dávka nemá přesáhnout 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně.

Udržovací dávka: 200 mg (1 tableta) až 400 mg (2 tablety) denně, jako jedna dávka nebo ve dvou dílčích dávkách.

Pediatrická populace

Má být podána minimální účinná dávka, která nemá přesáhnout 6,5 mg/kg/den na základě ideální tělesné hmotnosti a nemá přesáhnout 400 mg/den. Tableta s dávkou 200 mg proto není vhodná pro použití u dětí s ideální tělesnou hmotností menší než 31 kg (viz bod 4.3).

Fotodermatózy

Dospělí

Obvykle stačí 400 mg (2 tablety) jednou denně, v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. Léčba má být podána pouze v období maximální expozice světlu.

Malárie

Profylaxe malárie

Profylaxe má začít jeden týden před příjezdem do oblasti s výskytem malárie a pokračovat čtyři týdny po odjezdu z této oblasti.

Dospělí

400 mg (2 tablety) týdně ve stejný den každého týdne.

Děti

Týdenní profylaktická dávka je 6,5 mg na kg tělesné hmotnosti, nicméně nesmí překročit maximální dávku pro dospělé bez ohledu na tělesnou hmotnost. Dvěšestmiligramová tableta proto není vhodná pro použití u dětí s ideální tělesnou hmotností menší než 31 kg (viz bod 4.3).

Léčba nekomplikované malárie

Dospělí

Počáteční dávka 800 mg následovaná dávkou 400 mg o 6 až 8 hodin později a poté každé další dva dny dávka 400 mg (celkem 2 gramy-10 tablet hydroxychlorochin-sulfátu). Pro léčbu ataky infekce způsobené *Plasmodium falciparum* a akutní ataky infekce způsobené *Plasmodium vivax* stačí k potlačení jednorázová dávka 800 mg. Při předepisování léčby je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny a lokální informace o výskytu rezistence na antimalarika (např. WHO a pokyny pro veřejné zdraví). Léčba infekce *P. vivax* a *P. ovale* má být ukončena léčbou 8-aminochinolinem k eliminaci extraerytrocytové fáze plazmodiového cyklu.

Děti

Dávka hydroxychlorochin-sulfátu 13 mg/kg u dětí je srovnatelná s 800 mg u dospělých a dávkou hydroxychlorochin-sulfátu 6,5 mg/kg u dětí je srovnatelná se 400 mg u dospělých. Celková dávka až 2 gramy se podává během tří dnů takto:

- První dávka: 13 mg/kg (maximálně 800 mg pouze jedenkrát).
- Druhá dávka: 6,5 mg/kg (maximálně 400 mg) 6 hodin po první dávce.
- Třetí dávka: 6,5 mg/kg (maximálně 400 mg) 18 hodin po druhé dávce.
- Čtvrtá dávka: 6,5 mg/kg (maximálně 400 mg) 24 hodin po třetí dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je třeba postupovat opatrně. Může být nutné snížit dávku (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání. Každá dávka má být podána s jídlem nebo sklenicí mléka.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, 4-aminochinolinové sloučeniny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- myasthenia gravis
- existující oční makulopatie
- retinitis pigmentosa
- děti mladší než 6 let (200mg tablety nejsou určeny pro pacienty s tělesnou hmotností < 31 kg) (viz bod 4.2)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné chování a psychiatrické poruchy

U některých pacientů léčených hydroxychlorochinem bylo hlášeno sebevražedné chování a psychiatrické poruchy (viz bod 4.8). Psychiatrické nežádoucí účinky se obvykle objevují během prvního měsíce po zahájení léčby hydroxychlorochinem a byly hlášeny také u pacientů bez předchozích psychiatrických poruch v anamnéze. Pacientům je třeba doporučit, aby vyhledali okamžitě lékařskou pomoc, jestliže se u nich během léčby vyskytnou psychiatrické symptomy.

Retinopatie

- Před zahájením léčby přípravkem Hydroxychloroquine sulfate Accord mají být všichni pacienti podrobeni očnímu vyšetření. Oční vyšetření se musí opakovat nejméně každých 6 měsíců.
- Retinální toxicita je do značné míry závislá na dávce. Riziko retinopatie je malé při denních dávkách do 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Překročení doporučené denní dávky prudce zvyšuje riziko retinální toxicity.

Vyšetření zahrnuje vyšetření zrakové ostrosti a rozlišování barevného vidění, pečlivou oftalmoskopii, fundoskopii a vyšetření centrálního zorného pole s červeným terčem.

Toto vyšetření má být prováděno častěji a má být přizpůsobeno pacientovi v následujících situacích:

- denní dávka přesahující 6,5 mg/kg ideální tělesné hmotnosti. Absolutní tělesná hmotnost používaná jako východisko k určení dávkování může vést u obézních pacientů k předávkování.
- renální insuficience
- snížená zraková ostrost
- věk vyšší než 65 let
- kumulativní dávka větší než 200 g.

Přípravek Hydroxychloroquine sulfate Accord má být okamžitě vysazen u každého pacienta, u kterého se rozvine pigmentová abnormalita, vada zorného pole nebo jakékoli jiné abnormality (viz také bod 4.8). Pacienti mají být nadále sledováni, protože změny sítnice a poruchy zraku mohou progredovat i po ukončení léčby (viz také bod 4.8).

Současné užívání hydroxychlorochinu s léky, které vyvolávají retinální toxicitu, jako je tamoxifen, se nedoporučuje.

Hypoglykemie

Bylo prokázáno, že hydroxychlorochin způsobuje těžkou hypoglykemií, včetně ztráty vědomí, která může být život ohrožující u pacientů léčených antidiabetiky a bez nich. Pacienti léčení hydroxychlorochinem mají být upozorněni na riziko hypoglykemie a související klinické známky a příznaky. U pacientů s klinickými příznaky svědčícími o hypoglykémii během léčby hydroxychlorochinem má být kontrolována hladina glukózy v krvi a podle potřeby upravena léčba.

Extrapyramidové poruchy

Při užívání hydroxychlorochinu se mohou vyskytnout extrapyramidové poruchy (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

U některých pacientů se specifickými rizikovými faktory bylo prokázáno, že hydroxychlorochin prodloužuje QT interval.

Hydroxychlorochin se má používat s opatrností u pacientů s vrozeným nebo dokumentovaným získaným prodloužením QT intervalu a/nebo známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou:

- onemocnění srdce, např. srdeční selhání, infarkt myokardu
- proarytmické stavy, např. bradykardie (<50/min),
- anamnéza ventrikulárních dysrytmií,
- nekorigovaná hypokalemie a/nebo hypomagnesemie
- při souběžném podávání s látkami prodlužujícími QT interval (viz bod 4.5), protože to může vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií.

Rozsah prodloužení QT intervalu se může zvyšovat se zvyšujícími se koncentracemi přípravku. Proto nemá být překročena doporučená dávka (viz také body 4.5 a 4.8).

Pokud se během léčby hydroxychlorochinem objeví známky srdeční arytmie, je třeba léčbu přerušit a provést EKG vyšetření.

Chronická kardiální toxicita

U pacientů léčených hydroxychlorochinem byly hlášeny případy kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání, které bylo v některých případech fatální (viz body 4.8 a 4.9). Doporučuje se sledovat klinické známky a příznaky kardiomyopatie. V případě, že se rozvine kardiomyopatie, je

třeba léčbu hydroxychlorochinem ukončit.

Je třeba zvážit chronickou toxicitu, pokud je diagnostikována porucha vedení (raménková blokáda/atrioventrikulární blokáda) nebo hypertrofie obou komor (viz bod 4.8).

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Při léčbě hydroxychlorochinem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR) včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Pacienti se závažnými dermatologickými reakcemi mohou vyžadovat hospitalizaci, protože tyto stavy mohou být život ohrožující a mohou být fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt závažné kožní reakce, je nutné podávání hydroxychlorochinu okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Další sledování při dlouhodobém používání

Při dlouhodobé léčbě je třeba udržovat denní dávku co nejnížší. Horní mez je 400 mg/den/rok, což odpovídá 6 mg/kg.

Přípravek Hydroxychloroquine sulfate Accord má být používán s opatrností u pacientů užívajících léky, které mohou způsobit nežádoucí oční nebo kožní reakce. Opatrnost je také zapotřebí:

- u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin a u pacientů užívajících léky, o nichž je známo, že poškozuji tyto orgány. Dávka má být odpovídajícím způsobem upravena.
- u pacientů se závažnými gastrointestinálními či neurologickými poruchami nebo poruchami krve.

Opatrnost se doporučuje také u pacientů s citlivostí na chinin, u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, u pacientů s onemocněním porfyria cutanea tarda, která může být zhoršena hydroxychlorochinem a u pacientů se psoriázou, protože se zdá, že zvyšuje riziko kožních reakcí.

Další sledování dlouhodobé léčby

Dlouhodobě léčeným pacientům musí být pravidelně prováděn kompletní krevní obraz a v případě výskytu abnormalit musí být léčba hydroxychlorochinem přerušena (viz bod 4.8).

Všichni dlouhodobě léčení pacienti musí podstupovat pravidelná vyšetření funkce kosterního svalstva a šlachových reflexů. Pokud se vyskytne slabost, léčba musí být přerušena (viz bod 4.8).

Ototoxicita

Ototoxicita z hydroxychlorochinu je velmi vzácná, ale může být ireverzibilní (viz bod 4.8). Lékaři mají informovat všechny pacienty na začátku o rizicích a zvážit sledování pacientů s předchozími nebo současnými audiovestibulárními poruchami.

Malárie

Hydroxychlorochin není účinný u chlorochin-rezistentních kmenů *P. falciparum* a *P. vivax* a u exoerytrocytárních forem *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*.

Je třeba se vyhnout dlouhodobému užívání malarické profylaxe u dětí.

Hepatotoxicita

Během užívání přípravků obsahujících hydroxychlorochin byly hlášeny závažné případy lékem indukovaného poškození jater (DILI), včetně hepatocelulárního poškození jater, cholestatického poškození jater, akutní hepatitidy, smíšeného hepatocelulárního/cholestatického poškození jater a fulminantního jaterního selhání (včetně fatálních případů).

Rizikové faktory mohou zahrnovat již existující onemocnění jater nebo predisponující stavy, jako je

deficit uroporfyrinogen dekarboxylázy nebo souběžné podávání hepatotoxických léků. U pacientů, kteří hlásí příznaky, které mohou naznačovat poškození jater, má být provedeno okamžité klinické zhodnocení a vyšetření jaterních funkcí. U pacientů s významnými abnormalitami jaterních funkcí (viz bod 4.8) mají lékaři posoudit přínos/riziko pokračování v léčbě.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů léčených hydroxychlorochinem v kombinaci s jinými imunosupresivy byla hlášena reaktivace viru hepatitidy B.

Děti

Malé děti jsou obzvláště citlivé na toxické účinky 4-aminochinolinů, proto mají být pacienti upozorněni na nutnost uchovávat přípravek Hydroxychloroquine sulfate Accord mimo dosah dětí.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Existují náznaky, že 4-aminochinoliny, jako je hydroxychlorochin, jsou farmakologicky inkompatibilní s inhibitory monoaminoxidázy.

Bylo hlášeno, že současné podávání hydroxychlorochinu s digoxinem může vést ke zvýšení hladin digoxinu. U pacientů se souběžnou léčbou je nutné pečlivě sledovat hladinu digoxinu v séru.

Farmakodynamické interakce

Léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval/s potenciálem vyvolat srdeční arytmií:

U pacientů užívajících léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, některá antiinfektiva (antibakteriální látky, jako jsou fluorchinolony, např. moxifloxacin, makrolidy, např. azithromycin, antiretrovirotika jako je sachinavir; antimykotika jako je flukonazol, antiprotozoika jako je pentamidin), je třeba podávat hydroxychlorochin s opatrností kvůli zvýšenému riziku ventrikulární arytmiie (viz body 4.4., 4.8 a 4.9). Halofantrin se nemá podávat s hydroxychlorochinem.

Makrolidová antibiotika

Chlorochin a hydroxychlorochin by měly být používány s opatrností u pacientů, kteří dostávají tyto léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a to z důvodu možnosti vyvolání závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (včetně prodloužení QT intervalu, srdečních arytmií a Torsade de Pointes) a zvýšení rizika kardiovaskulární mortality.

Při současném podávání cyklosporinu s hydroxychlorochinem bylo hlášeno zvýšení hladiny cyklosporinu v plazmě.

Hydroxychlorochin může zvýšit citlivost na epileptické epizody. Podávání hydroxychlorochinu s antimalariky, o kterých je známo, že snižují křečový práh (např. meflochin), může zvýšit riziko křečí (viz bod 4.8).

Při současném podávání s hydroxychlorochinem může být oslaben účinek antiepileptik.

Je-li to možné, je třeba se vyhnout současnému užívání s léky s okulotoxickým nebo hemotoxickým potenciálem z důvodu možného aditivního účinku (viz také body 4.4 a 4.8).

Existuje teoretické riziko inhibice intracelulární aktivity α -galaktosidázy, pokud je hydroxychlorochin podáván současně s agalsidázou.

I když se neobjevily konkrétní zprávy, může hydroxychlorochin-sulfát podléhat několika známým interakcím chlorochinu. Ty zahrnují: antagonismus účinku neostigminu a pyridostigminu; snížení protilátkové odpovědi na primární imunizaci intradermální lidskou diploidní vakcínou proti vzteklině. Jak chlorochinové deriváty, tak aminoglykosidová antibiotika mohou mít vliv na nervosvalové spojení; nelze vyloučit potenciální aditivní účinek.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na hydroxychlorochin:

Antacida a kaolin

Současné podávání s antacidou obsahujícími hořčík nebo kaolin může mít za následek sníženou absorpci chlorochinu. Na základě extrapolace se má hydroxychlorochin podávat s odstupem alespoň 2 hodin od antacidů nebo kaolinu.

Inhibitory nebo induktory CYP

Hydroxychlorochin je *in vitro* metabolizován hlavně CYP2C8, CYP3A4 a CYP2D6 bez významného zapojení jediného CYP. Současné užívání cimetidinu, CYP-pan inhibitoru vedlo ke dvojnásobnému zvýšení expozice chlorochinu. Vzhledem k absenci studií lékových interakcí *in vivo* se doporučuje opatrnost (např. sledování nežádoucích účinků), pokud se současně podává cimetidin nebo silných inhibitorů CYP2C8 a/nebo CYP3A4 nebo CYP2D6 (jako je gemfibrozil, klopidogrel, ritonavir, itraconazol, klarithromycin, grapefruitová šťáva, fluoxetin, paroxetin, chinidin).

Nedostatečná účinnost hydroxychlorochinu byla hlášena při současném podávání rifampicinu, silného induktoru CYP2C8 a CYP3A4. Při současném podávání silných induktorů CYP2C8 a/nebo CYP3A4 (jako je rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) se doporučuje opatrnost (například sledování účinnosti).

Hydroxychlorochin *in vitro* nemá žádný potenciál inhibovat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Hydroxychlorochin *in vitro* inhibuje CYP2D6 a CYP3A4. Interakční studie prokázala, že hydroxychlorochin je mírný inhibitor CYP2D6 (viz bod 4.5).

Hydroxychlorochin *in vitro* nemá žádný významný potenciál indukovat CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Hydroxychlorochin *in vitro* významně neinhiboval hlavní transportéry BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3. Hydroxychlorochin inhiboval P-gp ve vysokých koncentracích (viz bod 4.5). Hydroxychlorochin *in vitro* nemá potenciál inhibovat transportéry OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Účinky hydroxychlorochinu na jiné léčivé přípravky:

Substráty P-glykoproteinu

Hydroxychlorochin *in vitro* inhibuje P-gp ve vysokých koncentracích. Proto existuje možnost zvýšení koncentrací substrátů P-gp, pokud je současně podáván hydroxychlorochin.

Při současném podávání digoxinu a hydroxychlorochinu byly hlášeny zvýšené sérové hladiny digoxinu. Při současném podávání substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem (jako je digoxin, dabigatran) se doporučuje opatrnost (např. sledování nežádoucích účinků nebo plazmatických koncentrací podle potřeby).

Substráty CYP2D6

Hydroxychlorochin *in vitro* inhibuje CYP2D6. U pacientů užívajících hydroxychlorochin a jednorázovou dávku metoprololu, sondy CYP2D6, se C_{max} a AUC metoprololu zvýšily 1,7krát, což naznačuje, že hydroxychlorochin je mírným inhibitorem CYP2D6. Při současném podávání substrátů CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem (jako je flekainid, propafenon) se doporučuje opatrnost (např. sledování nežádoucích účinků nebo plazmatických koncentrací podle potřeby).

Substráty CYP3A4

Hydroxychlorochin *in vitro* inhibuje CYP3A4. Při současném podávání cyklosporinu a hydroxychlorochinu byla hlášena zvýšená plazmatická hladina cyklosporinu (substrát CYP3A4 a P-gp). Vzhledem k absenci *in vivo* interakčních studií s citlivými substráty CYP3A4 se doporučuje opatrnost (např. sledování nežádoucích účinků), pokud jsou substráty CYP3A4 (jako je cyklosporin, statiny) podávány současně s hydroxychlorochinem.

Prazikvantel

V interakční studii s jednorázovou dávkou bylo hlášeno, že chlorochin snižuje biologickou dostupnost prazikvantelu. Není známo, zda dochází k podobnému účinku při současném podávání hydroxychlorochinu a prazikvantelu. Na základě extrapolace lze vzhledem k podobnosti struktury a farmakokinetických parametrů mezi hydroxychlorochinem a chlorochinem očekávat podobný účinek pro hydroxychlorochin.

Vzhledem k tomu, že hydroxychlorochin může zvyšovat účinek hypoglykemik, může být nutné snížení dávek inzulínu nebo antidiabetik (viz také bod 4.4 „Hypoglykemie“ a bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje z populační kohortové studie zahrnující 2045 těhotenství exponovaných hydroxychlorochinu naznačují malé zvýšení relativního rizika (RR) vrozených malformací spojených s expozicí hydroxychlorochinu v prvním trimestru (n = 112 případů). Pro denní dávku ≥ 400 mg byla RR 1,33 (95% CI, 1,08 – 1,65). Pro denní dávku < 400 mg byla RR 0,95 (95% CI, 0,60 – 1,50).

Revmatoidní artritida, lupus erythematoses, fotodermatózy

Hydroxychlorochin-sulfát se nemá v těhotenství podávat, kromě případů, kdy podle uvážení lékaře přínosy pro pacienta převažují nad potenciálními riziky. Pokud je léčba hydroxychlorochinem během těhotenství nezbytná, měla by být použita nejnižší účinná dávka.

V případě dlouhodobé léčby během těhotenství se má zohlednit bezpečnostní profil hydroxychlorochinu, zejména oftalmologické nežádoucí účinky u dětí.

Profylaxe malárie

Hydroxychlorochin lze použít k profylaxi malárie během těhotenství, protože samotná malárie může způsobit poškození plodu.

Kojení

Hydroxychlorochin se vylučuje do mateřského mléka; bylo prokázáno, že dávka přijatá kojenci během laktace odpovídá cca. 2–3 % mateřské dávky (upraveno na tělesnou hmotnost). V současnosti však nebyly hlášeny žádné účinky na vývoj nebo motorické, zrakové a sluchové postižení u kojenců vystavených hydroxychlorochinu během kojení a sledovaných po dobu až 2 let. Předepisující lékař má zvážit možná rizika a přínosy použití během kojení, přičemž má brát v úvahu indikaci a délku léčby.

Profylaxe malárie

Při použití jako profylaxe malárie lze hydroxychlorochin použít během kojení. Vylučované množství je však nedostatečné k dosažení jakéhokoli profylaktického účinku na dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku hydroxychlorochin-sulfátu na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech prokázaly poruchu samčí fertility způsobenou chlorochinem (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Byla hlášena zhoršená zraková akomodace brzy po zahájení léčby, která může způsobit rozmazané vidění, a pacienti mají být na to upozorněni v případě, že řídí nebo obsluhují stroje. Pokud to stav pacienta dovoluje, dávka se může dočasně snížit nebo léčba ukončit.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				Myelosuprese		Anemie, aplastická anemie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie, exacerbace porfyrie
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie				Hypoglykemie (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy		Afektivní labilita	Nervozita			Ospalost, sebevražedné chování, psychóza, deprese, halucinace, úzkost, agitovanost, zmatenost, bludy, mánie a poruchy spánku.
Poruchy nervového systému				Křeče		Emoční poruchy, bolest hlavy, extrapyramidové jevy, jako je dystonie, dyskineze, třes (viz bod 4.4)
Poruchy oka				Retinopatie se změnami pigmentace a defekty zorného pole ¹		Pacienti s retinálními změnami mohou být zpočátku asymptomaticí, nebo se u nich mohou objevit skotomy paracentrálního nebo pericentrálního

						prstencového typu, dočasné skotomy a abnormální barevné vidění. Změny rohovky včetně edému a ztráty průsvitnosti ² . Rozmazané vidění kvůli poruchám akomodace ³
Poruchy ucha a labyrintu					Ztráta sluchu (ireverzibilní)	Vertigo a tinitus
Srdeční poruchy				Kardiomyopatie, která může vést k srdečnímu selhání, v některých případech s fatálním průběhem. Odchyly vrcholu T vlny na EKG.		Poruchy vedení (raménkové blokády / atrioventrikulární blokáda) (viz bod 4.4). hypertrofie obou srdečních komor, (viz bod 4.4). Prodloužení QT intervalu u pacientů s rizikovými faktory, které mohou vést k arytmií (torsade de pointes, ventrikulární tachykardie) (viz body 4.4 a 4.9).
Gastrointestinální poruchy			Nauzea, průjem, bolest břicha ⁴	Zvracení ⁴		
Poruchy jater a žlučových cest						Abnormální jaterní testy, léky indukované poškození jater (DILI) včetně hepatocelulárních o poškození jater, cholestatického poškození jater, akutní hepatitidy, smíšeného

						hepatocelulárníh o/cholestatickéh o poškození jater a fulminantní jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyráž ka			Erythema multiforme, fotosenzitivita, exfoliativní dermatitida, Sweetův syndrom a závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova- Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), viz bod 4.4. AGEP je nutné odlišit od psoriázy, i když hydroxychloroch in může vyvolat ataku psoriázy. Může být spojena s horečkou a hyperleukocytóz ou. Po vysazení hydroxychloroch inu je výsledek obvykle příznivý.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň						Myopatie ⁵ , neuromyopatie vedoucí k progresivní slabosti a atrofii proximálních skupin svalů.

						Mohou být pozorovány mírné senzorické změny, snížení šlachových reflexů a abnormální nervová vodivost.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						Urtikarie, angioedém a bronchospasmus
Poruchy ledvin a močových cest					Během dlouhodobé terapie strukturálně příbuzným chlorochin-fosfátem došlo k reverzibilní fosfolipidóze (zvýšená akumulace intracelulárních fosfolipidů), včetně renální fosfolipidózy. V tomto případě může být poškozena funkce ledvin.	

¹ Ve své rané formě se zdá být reverzibilní po vysazení hydroxychlorochinu. Pokud se povolí vývoj, může existovat riziko progresu i po vysazení léčby.

² Změny jsou bez příznaků nebo mohou způsobit poruchy, jako jsou halo, rozmazané vidění nebo fotofobie. Mohou být přechodné a po ukončení léčby jsou reverzibilní.

³ Je to závislé na dávce a reverzibilní.

⁴ Tyto příznaky obvykle vymizí po snížení dávky nebo po přerušení léčby.

⁵ To může být reverzibilní, pokud je léčba ukončena, ale zotavení může trvat mnoho měsíců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité.

Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování 4-aminochinolinovými sloučeninami je nebezpečné zejména u kojenců a malých dětí, kde již dávka 1 až 2 g může být fatální.

Příznaky

Příznaky předávkování mohou zahrnovat bolest hlavy, poruchy zraku, kardiovaskulární kolaps, křeče, hypotenzi, hypokalemii, poruchy srdečního rytmu a vedení, včetně prodloužení QT intervalu, torsade de pointes, ventrikulární tachykardii a ventrikulární fibrilaci, rozšíření QRS komplexu, bradyarytmii, nodální rytmus, atrioventrikulární blokádu, následované náhlou potenciálně fatální zástavou srdce a dýchání. Tyto symptomy se mohou objevit krátce po předávkování a je nutná okamžitá léčba.

Léčba

Během jedné hodiny po požití má být žaludek okamžitě vyprázdněn, buď navozením zvracení, nebo výplachem žaludku. Aktivní uhlí v dávce nejméně pětinasobně vyšší než dávka, která způsobila předávkování, může inhibovat další absorpci, pokud je podána žaludeční sondou po předchozím výplachu a během 30 minut po předávkování.

V případě předávkování má být zváženo parenterální podání diazepamů; ukázalo se, že je prospěšný při zvládnutí kardiotoxicity chlorochinu.

Může být nutná respirační podpora a protišoková opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiprotozoitika, aminochinoliny. ATC kód: P01BA02

Antimalarika, jako jsou chlorochin a hydroxychlorochin, mají několik farmakologických účinků, které mohou být zapojeny do jejich terapeutického účinku při léčbě revmatických onemocnění, nicméně role každého z nich není známa. Patří sem interakce se sulfhydrylovými skupinami; interference s aktivitou enzymů (včetně fosfolipázy, NADH–cytochrom-C-reduktázy, cholinesterázy, proteáz a hydroláz), vazba DNA, stabilizace lysozomálních membrán, inhibice tvorby prostaglandinů, inhibice chemotaxe polymorfonukleárů a fagocytózy, možná i interference s tvorbou interleukinu 1 v monocitech a inhibice uvolňování superoxidů z neutrofilů. Hydroxychlorochin se koncentruje v intracelulárních vezikulách a zvyšuje jejich pH, čímž lze vysvětlit jeho účinky jak antiprotozoální, tak antirevmatické.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je maximální plazmatické nebo krevní koncentrace dosaženo přibližně za 3 až 4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 79 % (SD 12 %) nalačno. Jídlo nemění biologickou dostupnost hydroxychlorochinu po perorálním podání.

Distribuce

Hydroxychlorochin má velký distribuční objem (5 500 l při hodnocení z koncentrací v krvi, 44 000 l při hodnocení z plazmatických koncentrací) v důsledku rozsáhlé kumulace v tkáních (jako

jsou oči, ledviny, játra a plíce) a bylo prokázáno, že se hromadí v krvinkách s poměrem krve k plazmě 7,2. Přibližně 50 % hydroxychlorochinu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Hydroxychlorochin je metabolizován hlavně na N-desethylhydroxychlorochin a na dva další metabolity, které jsou společné s chlorochinem, desethylchlorochin a bidesethylchlorochin. Hydroxychlorochin je *in vitro* metabolizován hlavně CYP2C8, CYP3A4 a CYP2D6 a také FMO-1 a MAO-A, bez většího zapojení jediného CYP nebo enzymu.

Eliminace

Hydroxychlorochin vykazuje vícefázový eliminační profil s dlouhým terminálním poločasem v rozmezí od 30 do 50 dnů. Přibližně 20-25 % dávky hydroxychlorochinu je vyloučeno močí v nezměněné podobě. Po opakovaném chronickém perorálním podávání 200 mg a 400 mg hydroxychlorochin-sulfátu jednou denně dospělým pacientům s lupusem nebo revmatoidní artritidou byly průměrné koncentrace v ustáleném stavu přibližně 450-490 ng/ml, resp. 870-970 ng/ml v krvi.

Farmakokinetika hydroxychlorochinu se zdá být lineární v rozmezí terapeutických dávek 200 až 500 mg/den.

Porucha funkce ledvin

Neočekává se, že by porucha funkce ledvin významně modifikovala farmakokinetiku hydroxychlorochinu u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože hydroxychlorochin je převážně metabolizován a pouze 20–25 % dávky hydroxychlorochinu je eliminováno močí jako nezměněné léčivo. Expozice hydroxychlorochinu se může zvýšit až o 46 % u pacientů se střední až těžkou poruchou ledvin (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku hydroxychlorochinu nebyl hodnocen ve specifické farmakokinetické studii. Vzhledem k tomu, že hydroxychlorochin je převážně metabolizován, očekává se, že expozice hydroxychlorochinu se u pacientů s poruchou funkce jater zvýší (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Omezené údaje dostupné u starších pacientů s revmatoidní artritidou naznačují, že expozice hydroxychlorochinu zůstávají ve stejném rozmezí jako expozice pozorované u mladších pacientů.

Pediatrická populace

Farmakokinetika hydroxychlorochinu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita/Karcinogenita

Údaje získané na základě provedených studií neodhalily genotoxicitu hydroxychlorochinu. Nejsou k dispozici žádné relevantní neklinické studie karcinogenity hydroxychlorochinu.

Reprodukční a vývojová toxicita

Hydroxychlorochin prochází placentou. V non-GLP studiích na myších a opicích byl prokázán transplacentární transfer chlorochinu, látka příbuzná hydroxychlorochinu, s akumulací v oční a ušní tkáni plodu. Vysoké mateřské dávky chlorochinu byly u potkanů fetotoxické a způsobily anoftalmii a mikroftalmii. Ve studiích na potkanech chlorochin snižoval sekreci testosteronu, hmotnost varlat a nadvarlat a způsobil produkci abnormálních spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
povidon (E1201)
magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol (E1203)
mastek (E553b)
makrogol
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr. Balení po 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 potahovaných tabletách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

25/123/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23.dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 10. 2024